

ANNEE 1970

THESE

N^o

217

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie-France, Viviane PELLERIN

Née le 2 Juin 1941 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Mars 1970

L'INTOLERANCE DIGESTIVE AUX DIGITALIQUES

TRAITEMENT PAR LE METOCLOPRAMIDE

(A propos de 17 Observations).

Président : Mr. Ch. DEBRAY, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie-France, Viviane PELLERIN

Née le 2 Juin 1941 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Mars 1970

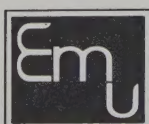
L'INTOLERANCE DIGESTIVE AUX DIGITALIQUES

TRAITEMENT PAR LE METOCLOPRAMIDE

(A propos de 17 Observations).

Président : Mr. Ch. DEBRAY, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES DEBRAY

Professeur Titulaire de la Chaire d'Hydro-Climatologie
Thérapeutique

. à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici
l'assurance de notre vive reconnaissance
et de notre profond respect.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551521_0033

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE ROBERT TRICOT

Professeur Agrégé de Médecine et Thérapeutique
générale

à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Il nous a permis de mener à bien
ce travail dans son service.
Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre reconnaissance
et de notre profonde gratitude
pour l'enseignement qu'il nous a
prodigué.

L'INTOLERANCE DIGESTIVE AUX DIGITALIQUES

TRAITEMENT PAR LE METOCLOPRAMIDE

-:-:-:-:-

(A propos de 17 observations)

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-

L'arsenal thérapeutique met à notre disposition de nombreuses substances médicamenteuses, pour la plupart d'une efficacité non douteuse mais aussi responsables parfois d'accidents ou d'incidents. La tolérance digestive en particulier est plus ou moins bonne et fréquents sont les troubles digestifs que ces substances engendrent nausées, vomissements, sensation de barre épigastrique et de réplétion digestive, anorexie.

Lorsqu'il s'agit de thérapeutiques aussi indispensables que les digitaliques, les cytostatiques, les radiations ionisantes, les tuberculostatiques, les réactions digestives sont une entrave sérieuse et font courir de grands risques au malade.

Les digitaliques, proposés par WITHERING en 1785, ont conservé en thérapeutique cardiologique, la place du premier plan que leur efficacité a toujours justifié. Depuis longtemps aussi, on connaît les perturbations engendrées par l'utilisation des glucosides cardiotoniques, que ce soit au cours d'un traitement prolongé ou précocément, que ce soit par une erreur de dose ou un acte criminel. Quelles que soient les circonstances étiologiques, les troubles digestifs peuvent dominer le tableau clinique, et entraver la poursuite du traitement par ailleurs le plus souvent indispensable.

Pour pallier ces inconvénients on ne disposait pas, jusqu'à une date récente de médication utilisable car les antiémétiques majeurs du type des phénothiazines etc ... avaient des actions secondaires indésirables. L'emploi du métoclopramide antiémétique puissant, modificateur du comportement digestif très original, agissant à la fois sur la kinésie gastro-duodéno-jejunale et sur le tronc cérébral, dénué d'effets secondaires ne peut manquer d'apporter de spectaculaires résultats cliniques.

Des malades de plus en plus nombreux bénéficient chaque jour, tant en pratique hospitalière qu'en pratique civile, de cette thérapeutique.

Nous rapportons ici 17 observations de malades, recueillies dans le service de Monsieur le Professeur Agrégé TRICOT. Ces malades ayant présenté une intolérance digestive à la digitaline ou à ses dérivés reçurent une thérapeutique par le métoclopramide.

La première partie de ce travail sera consacrée à un rappel physiopathologique de l'intolérance aux digitaliques, à l'étude chimique, pharmacologique et pharmacodynamique du métoclopramide ainsi qu'aux résultats des expérimentations cliniques réalisées avec le métoclopramide en pratique cardiologique. La deuxième partie sera consacrée à nos observations.

PREMIERE PARTIE

=====

A : L'INTOLERANCE AUX DIGITALIQUES

B : LE METOCLOPRAMIDE

C : RÉVUE DE LA LITTÉRATURE

A : L'INTOLERANCE AUX DIGITALIQUES

-:-:-:-:-:-:-:-

I LES DIGITALIQUES.

La digitale pourprée renferme trois glucosides, A,B,C. Le glucoside A est la digitoxine ou digitaline. Seule le glucoside A est employé, les deux autres n'ont pas d'utilisation pratique.

La digitale laineuse (*digitalis lanata*) contient, elle aussi, trois glucosides : les lanatosides A,B,C. C'est ce dernier qui est utilisé en thérapeutique (cédilanide, digoxine).

Les glucosides sont constitués d'un sucre commun, le digitoxose, et d'un élément actif et spécifique, l'aglycone. Il y a presque autant d'aglycones que de glucosides, bien que le lanatoside A ait le même aglycone que la digitoxine. Tous les aglycones ont une structure chimique commune; un noyau analogue à celui des stéroïdes hormonaux, cyclo-pentano-phénantrène comportant en position 17 un cycle lactone non saturé qui est rigoureusement indispensable à l'activité thérapeutique.

II METABOLISME ET MODE D'ACTION DES DIGITALIQUES :

Les glucosides cardio-toniques, sous leurs diverses formes thérapeutiques peuvent s'administrer par toutes les voies, essentiellement per os et en injection intraveineuse. L'absorption digestive est excellente pour la plupart des glucosides. La digitaline (digitoxine) est très rapidement absorbée par l'intestin grêle, le lanatoside C et l'acétyl-digitoxine moins rapidement.

La digitoxine se fixe sur les protéines sériques, spécialement l'albumine, et se répartit dans l'ensemble de l'organisme. Le foie en contient le plus (50%), puis par ordre décroissant : le coeur, les muscles et le cerveau.

L'élimination est précoce mais lente et prolongée : après administration d'une dose unique de digitaline, 7% sont inactivés chaque jour, contre 20% pour le lanatoside C. Elle se produit dans le rein et un peu dans l'intestin. Le foie métabolise une

partie de la digitaline administrée que l'on ne retrouve pas lorsque l'on calcule le bilan ingestion-excrétion. L'excrétion du lanatoside C est beaucoup plus rapide.

Le mécanisme d'action des glucosides digitaliques reste encore, en grande partie mystérieuse. Les digitaliques ont des actions pharmacodynamiques complexes, cardiaques et extra-cardiaques. On peut distinguer l'action sur le coeur, sur le système nerveux et sur le tube digestif.

1) Action sur le coeur :

La digitaline augmente le tonus vagal par l'intermédiaire des zones réflexogènes périphériques, surtout sino-carotidiennes, mais aussi en inhibant la cholinestérase et en stimulant la choline-acétylase. Son point d'action essentiel reste le myocarde lui-même : contractilité myocardique, conduction hisienne et durée de la période réfractaire. Le métabolisme énergétique du myocarde, n'est pas différent de tout muscle squelettique. L'apport énergétique est fourni par les liaisons phosphorées à haute énergie (système de l'A.T.P. et du phosphagène). La contraction de la myofibrille cardiaque, est identique à celle de toutes les myofibrilles de l'organisme (système de la myosine et de l'actine, donnant de l'acto-myosine, protéine contractile). La dépolarisation précédant la contraction s'accompagne d'une sortie de potassium hors de la cellule, et la repolarisation, de sa réintégration. Le métabolisme myocardique n'est pas perturbé dans l'insuffisance cardiaque. C'est l'utilisation de l'énergie développée qui est défectueuse, peut-être parce que les protéines contractiles sont altérées.

La digitaline n'a pas d'action sur ce métabolisme énergétique. La conception actuelle met l'accent sur les relations étroites de l'activité digitalique et de l'environnement ionique intra et extra-cellulaire. La digitaline perd toute action dès que les membranes cellulaires sont détruites. Elle modifierait la perméabilité de ces membranes aux cations essentiels à la contraction musculaire : potassium, sodium, H⁺, calcium et magnésium.

On sait que la toxicité de la digitaline est très fortement accrue en présence d'une hypokaliémie, nettement réduite lorsqu'existe une hyperkaliémie. La digitalisation diminue la concentration du potassium intracellulaire. En dernière analyse, c'est le gradient de potassium au travers de la membrane (K_i/K_e) qui joue le rôle essentiel. La contraction musculaire étant nécessairement précédée d'une réduction du rapport K_i/K_e (dépolari-sation), la digitaline semble favoriser ce processus perturbé par la souffrance cellulaire.

Le potassium est loin de jouer un rôle exclusif. Le sodium est un ion complémentaire, transitant au travers de la membrane, en sens inverse du potassium. L'équilibre acido-basique intervient également en corrigeant ou en aggravant les modifications de la kaliémie et de la natrémie. L'alcalose métabolique est aggravante, l'acidose métabolique joue un rôle favorable. Le rapport K_i/K_e augmente dans l'alcalose et diminue dans l'acidose. On comprend pourquoi certaines alcaloses hypokaliémiques déclenchées par les diurétiques sont si dangereuses dans la thérapeutique digitalique.

Le rôle du calcium est encore assez mystérieux. La myofibrille est riche en ion calcium et le calcium est synergique de la digitaline sur le coeur isolé. L'administration de calcium est très nocive dans l'intoxication digitalique sévère. L'hypercalcémie, comme la digitaline raccourcit l'espace Q-T, l'hypocalcémie l'allonge. Ce rôle correcteur de l'hypocalcémie a été mis à profit dans la thérapeutique des intoxications digitaliques massives par l'E.D.T.A. La carence en magnésium a des conséquences analogues à celles de l'hypokaliémie.

2) Action sur le système nerveux :

Le pouvoir anti-cholinestérasique de la digitaline mérite d'être retenu. Mais surtout la drogue intoxique électivement le centre bulbaire du vomissement, par l'intermédiaire de l'area postrema du plancher du quatrième ventricule.

3) Action sur le tube digestif :

La digitaline exerce une hyperexcitation parasympathique. Ainsi le vomissement digitalique relève d'un double mécanisme, central par action sur la "trigger-zone" du bulbe, et périphérique sur le vague.

4) Autres actions :

La digitaline est un diurétique vrai. Elle aurait une action sur le tonus musculaire des artérioles. Sa parenté chimique avec les stéroïdes sexuels explique, sans doute, les cas de gynécomastie masculine publiés au cours de traitements prolongés.

.../...

L'action pharmacodynamique de la digitaline apparaît très complexe. Sur le coeur, quel que soit le rôle joué par le potassium, les glucosides cardiotoniques renforcent la puissance contractile de la fibre musculaire, en réduisant la longueur des myofibrilles en fin de systole et en restaurant l'auto-régulation homéométrique. Ils freinent la conduction dans le myocarde différencié et augmentent l'excitabilité du myocarde indifférencié. Sur le système nerveux et le tube digestif, c'est l'intoxication du centre bulbaire du vomissement et la stimulation parasympathique qui sont au premier plan. Enfin la digitaline a peu ou pas d'action sur le coeur sain.

III LES SIGNES DE L'INTOLERANCE AUX DIGITALIQUES.

L'intolérance digitalique n'est qu'une exagération de ses actions pharmacodynamiques.

1) Les signes digestifs :

Ils sont souvent au premier plan. Les nausées sont d'une extrême fréquence, particulièrement lorsque la digitaline est prescrite sous forme de soluté buvable. Elles sont responsables d'une anorexie et d'un inconfort pénible chez les cardiaques. Les vomissements sont encore plus gênants, car ils interdisent la poursuite du traitement. De plus, lorsqu'ils sont abondants et répétés, ils entraînent une alcalose hypochlorémique spécialement dangereuse : les vomissements digitaliques peuvent entraîner une intolérance cardiaque à la médication. La diarrhée est moins fréquente; elle aggrave l'hypokaliémie.

2) Les signes cardiaques :

La toxicité digitalique sur le myocarde s'exprime toujours par des troubles du rythme. La drogue a deux effets, diminution de la conduction intra-cardiaque et augmentation de l'excitabilité. Toutes les dysrythmies peuvent donc s'observer isolées, associées ou se succédant. Le trouble du rythme le plus bénin peut préluder à la fibrillation ventriculaire la plus grave.

L'électrocardiogramme peut mettre en évidence : des extra-systoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire, une tachycardie bi-directionnelle, des rythmes nodaux, une tachysystolie auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire, une fibrillation auriculaire, un bloc sino-auriculaire.

La tachycardie ventriculaire reste l'accident le plus imprévisible et le plus grave. Elle est grevée d'une très lourde mortalité, 68% des cas si le digitalique est arrêté, 98% si le cardiotonique est poursuivi. Reconnue à temps, la tachysystolie auriculaire met rarement en jeu le pronostic vital dans l'immédiat, mais elle témoigne d'une déchéance myocardique grave et la mortalité à moyen terme est élevée dans toutes les statistiques. Les rythmes nodaux répondent en général fidèlement à la thérapeutique. Le bloc auriculo-ventriculaire, s'il est bien toléré, expose toujours à la libération des foyers ectopiques ventriculaires. Quant au bloc sino-auriculaire il est exceptionnellement responsable d'accidents syncopaux. Enfin, la gravité du pronostic n'appartient pas tant à la variété de dysrythmie qu'aux associations des différents troubles entre eux.

3) Les signes généraux et nerveux :

Ils sont plus rares. Au minimum c'est une sensation de faiblesse musculaire, d'anéantissement, qui confine le malade au lit. Ce sont des douleurs thoraciques et musculaires. L'atteinte neurologique, est faite de céphalées violentes, torpeur, confusion mentale aiguë et délire hallucinatoire. L'électroencéphalogramme montre des altérations diffuses. Les signes oculaires : amblyopie, diplopie, photophobie, vision colorée en jaune ou vert sont bien connus. Quelques cas de paralysie des muscles oculaires intrinsèques ou extrinsèques ont été décrits. Ces atteintes neurologiques surtout rencontrées lors de l'intoxication massive volontaire, sont exceptionnelles au cours des intolérances thérapeutiques.

Le pronostic de l'intoxication digitalique est difficilement prévisible. L'intoxication massive accidentelle, quoique grave, est peu fréquemment mortelle. L'intolérance aux digitaliques est beaucoup moins sévère parce que les malades sont surveillés et traités.

IV LES CAUSES DE L'INTOLERANCE AUX DIGITALIQUES.

Tous les glucosides digitaliques possèdent les propriétés de la digitaline. Certains ont une élimination plus rapide, d'autres s'accumulent plus volontiers.

Il faut distinguer l'intoxication vraie et l'intolérance. L'intoxication vraie nécessite des doses considérables, hors de proportion avec les doses thérapeutiques. Il s'agit toujours d'intoxication volontaire dans un but de suicide, très rarement criminelle. L'intolérance est d'un intérêt beaucoup plus grand pour le thérapeute.

Les intolérances digitaliques thérapeutiques surviennent dans de nombreuses circonstances et après des doses très variables. Le type de cardiopathie semble jouer un rôle. Le coeur sénile, le coeur pulmonaire chronique, les insuffisances cardiaques à prédominance gauche, avec hypertrophie musculaire considérable sont spécialement intolérants.

Les accidents peuvent survenir à n'importe quel moment : tantôt dès les premiers jours d'une digitalisation correcte, tantôt après des mois et même des années d'une imprégnation régulière et jusque là parfaitement tolérée. Souvent une ou plusieurs causes adjuvantes sont aisément retrouvées. Il s'agit, avant tout, des mouvements du potassium : vomissements et diarrhée, prescription mal surveillée de diurétiques puissants. Ceux-ci, mercuriels ou thiazidiques, tendent tous à entraîner une alcalose hypokaliémique. La diacétazolamide entraînant une acidose métabolique est beaucoup moins dangereuse.

La corticothérapie est parfois en cause, ainsi que l'hyperaldostéronisme secondaire des cardiaques. Les perfusions de sérum glucosé hypertonique et toutes les diurèses osmotiques, augmentent la kaliurie et induisent l'hypokaliémie. Il ne faut donc jamais les utiliser sans les associer à l'administration des sels de potassium. L'épuration extra-rénale, les alcaloses métaboliques provoquées par des perfusions de bicarbonate ou de lactate de sodium sont nocives. Les états d'anoxie renforcent

la toxicité de la digitaline car la souffrance cellulaire interdit la réintégration du potassium lors de la repolarisation. Nombre de médications que l'on associe sans connaître leur incompatibilité avec la digitaline peuvent être responsables d'une intolérance.

En pratique, le thérapeute doit éviter tous les facteurs adjuvants d'intoxication, ou en tenir compte, en réduisant la posologie du cardiotonique et en corrigeant les troubles métaboliques. Tout traitement digitalique impose une surveillance électrocardiographie. Enfin, il ne faut pas trop tarder pour arrêter l'administration du médicament le temps nécessaire, même si l'insuffisance cardiaque ne semble pas parfaitement réduite.

V LE TRAITEMENT DE L'INTOLERANCE DIGESTIVE.

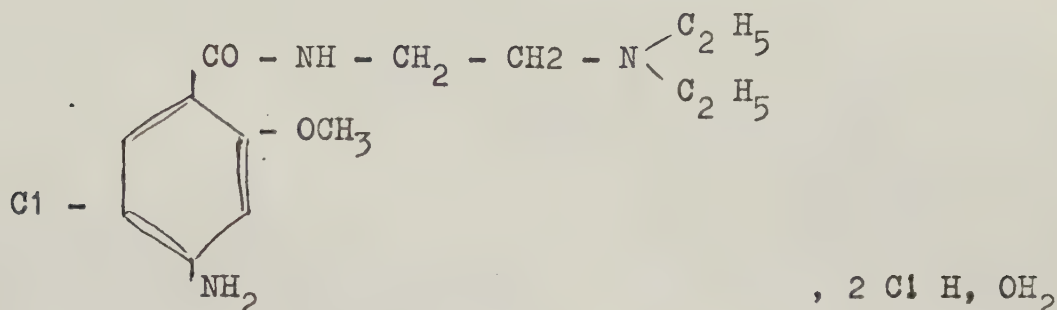
Le traitement de l'intolérance aux digitaliques est nuancé. Il est avant tout préventif : éviter la production des perturbations électrolytiques et acido-basiques favorisant cette intolérance.

La prévention des troubles digestifs et leur traitement, s'ils viennent à apparaître sont essentiels. Jusqu'à une date récente on ne disposait pas de médication utilisable car les antiémétiques majeurs comme les phénothiazines et l'halopéridol, avaient des actions secondaires indésirables. Depuis l'apparition du métoclopramide on dispose d'un antiémétique puissant dénué d'effets secondaires.

B : LE METOCLOPRAMIDE

-:-:-:-:-

Le métoclopramide est le dichlorydrate de N (diéthylamino-éthyl) -2 méthoxy -4 amino -5 chloro-benzamide. Il a pour formule :



Le terme, métoclopramide, est la dénomination commune de ce produit. Cette formule chimique montre clairement que le métoclopramide ne s'apparente en aucune façon aux autres produits utilisés jusqu'à présent pour lutter contre les troubles fonctionnels digestifs: atropiniques, ganglioplégiques, phénothiazines, butyrophénones, diphényldramines, c'est-à-dire d'une façon générale, aux neuroleptiques, aux antinaupathiques et aux parasympholytiques. Il s'agit d'un antiémétique puissant dont le mode d'action est double par augmentation de la motilité gastrique et par action centrale au niveau des chémo-récepteurs de la trigger-zone.

I. TOXICITE EXPERIMENTALE

1) Toxicité aiguë :

Le métoclopramide est très peu toxique. On trouvera dans le tableau suivant l'étude de la toxicité aiguë du métoclopramide chez la souris, le rat et le lapin par les différentes voies d'administration.

.../...

Espèce	Voie	Dose létale 50 (mg/kg)
Souris	intraveineuse	38
	intra péritonéale	138
	sous-cutanée	233
	orale	629
Rat	intraveineuse	46
	intra péritonéale	130
	sous-cutanée	633
	orale	1.270
Lapin	intraveineuse	23

Chez l'homme, la dose active est comprise entre le millième et le centième de la dose toxique. La marge de sécurité thérapeutique du métoclopramide est donc extrêmement élevée.

2) Toxicité chronique :

Elle a été étudiée chez des rats traités pendant 6 semaines par 2 et 10 mg/kg/jour (plus de 100 fois la D.L. 50) et chez les chiens jusqu'à 80 mg/kg/jour pendant 18 semaines. La toxicité chronique s'est révélée nulle. Il n'y a pas eu de mortalité.

Le comportement des animaux n'a pas été modifié, leur courbe pondérale a évolué normalement, les épreuves biologiques n'ont pas été perturbées, l'examen des viscères n'a montré aucune lésion. Chez le chien, une dose de 300 mg/kg/jour a été administrée pendant 6 mois sans qu'on puisse observer le moindre signe de toxicité.

3) Recherche d'une action tératogène :

Les études de tératogénèse effectuées chez le rat, la souris, et le lapin ont montré que le métoclopramide est dénué de pouvoir tératogène (Kumata, Shimamoto).

II. METABOLISME DU METOCLOPRAMIDE :

-L'étude du métoclopramide par spectrophotométrie montre que le métoclopramide (HUCKER) :

- atteint une concentration plasmatique de 0,02 à 0,2 microgrammes par millilitre dans le plasma 2 à 3 heures après administration intraveineuse de 40 mg.
- possède une demi-vie de 60 à 90 minutes
- est modérément lié aux protéines
- s'élimine par l'urine dans la proportion de 24 % en 24 heures
- est en partie métabolisé.

-Les travaux de KUMATA ont abouti aux conclusions suivantes :

- le taux plasmatique atteint 90 microgrammes par millilitre 30 à 120 minutes après une dose orale de 200 mg
- l'élimination urinaire sous forme acétylée, correspond à 50 % de la dose ingérée, en 8 heures.

-Les expériences de SHIMAMOTO ont montré que chez le lapin, la concentration sérique atteint 90 microgrammes par millilitre 2 heures après l'administration d'une dose orale de 200 mg/kg et que l'élimination urinaire se poursuit pendant cinq heures.

-Ces études de métabolisme confirment la bonne absorption digestive du produit.

-Si l'on compare expérimentalement les Doses Efficaces 50 % nécessaires pour inhiber la réponse à l'apomorphine par voie sous-cutanée et par voie orale, on constate que ce rapport est voisin de l'unité pour le métoclopramide, alors qu'il s'en éloigne nettement par la chlorpromazine et le triméthobenzamide.

.../...

	D.E. microg/kg sous-cutanée	D.E. microg/kg orale	D.E.50 per os D.E.50 sous-cutanée
métoclopramide	26, 8	42	1,56
chlorpromazine	500	1.500	3
triméthobenzamide	2.500	20.000	8

III. PHARMACODYNAMIE

A) METOCLOPRAMIDE ET PHYSIOLOGIE DIGESTIVE

1) Protection contre les vomissements :

Le métoclopramide est doué tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, de puissantes propriétés anti-émétiques. Ses remarquables propriétés anti-émétiques ont été mises en lumière sur l'animal, en étudiant son antagonisme vis-à-vis des émétiques classiques. (L. JUSTIN-BESANCON et collaborateurs)

a) Protection contre l'apomorphine :

Le métoclopramide est 35 fois plus actif que la chlorpromazine et environ 6 fois plus actif que la prochlorpérazine chez l'animal l'effet anti-apomorphine se traduit non seulement sur l'effet émétique, mais aussi sur l'hypersécrétion (SHIMAMOTO).

b) Protection contre les alcaloïdes de l'ergot de seigle :

Le métoclopramide possède une puissante activité puisque sa dose efficace 50 par voie sous-cutanée est de 27 microgrammes par kg.

c) Protection contre le sulfate de cuivre :

Ce test montre l'action directe d'un émétique sur les noyaux bulbaires et leurs réactions aux excitations périphériques. Le métoclopramide s'est révélé aussi actif que le thiéthylpénazine, un des antagonistes les plus puissants expérimentalement du vomissement au sulfate de cuivre.

2) Etude de la motricité gastro-duodéno-jéjuno-iléale :

a) Chez le rat l'administration de 10 mg/kg par voie sous-cutanée multiplie l'amplitude des contractions gastriques par 2 à la quinzième minutes, par 3 à la trentième minute. A la dose de 20, 30 et 40 mg/kg apparaissent des modifications des tracés E.E.G. évoquant l'action du métoclopramide sur le 4ème ventricule et la réticulée (GUERRIN).

b) Sur le fragment isolé d'estomac humain : maintenu en survie dans du tyrode oxygéné, le métoclopramide augmente le tonus et la fréquence des contractions. Cette action n'est modifiée ni par l'atropine, ni par la pilocarpine (FIESCHI).

c) Etude chez l'homme :

La comparaison des études électriques, électro-manométriques et radiologiques de l'action du métoclopramide sur la motilité duodénale conduit aux conclusions suivantes :

-diminution de la fréquence et augmentation de l'amplitude des ondes lentes électriques;

-augmentation du nombre et de la durée des trains de pics électriques;

-augmentation du nombre et de l'amplitude des ondes manométriques;

-alternance de périodes brèves d'activité motrice et de périodes de repos.

Dans 87 % des cas, chez l'homme on observe : soit une augmentation du tonus antral; soit une évacuation gastrique accélérée. Cette activité est maximale 4 à 6 minutes après injection intraveineuse de métoclopramide.

Etude radiologique :

La progression de l'index baryté, étudié en double-insu chez 125 sujets montre : une ouverture du pylore et une dilatation duodénale 3 minutes après injection intraveineuse de 20 mg de métoclopramide; une vidange gastrique en 83 minutes sous métoclopramide, en 142 minutes dans le groupe témoin; une traversée du

grêle en 55 minutes sous métoclopramide, en 163 minutes dans le groupe témoin. (HOWARTH).

B) METOCLOPRAMIDE et SECRETION GASTRIQUE :

Le métoclopramide n'exerce aucun effet sur la sécrétion gastrique ni chez le chien, ni chez le rat, ni chez l'homme. Toutefois, l'accélération de la vidange inhiberait l'augmentation de l'acidité à la phase de gastrine, le passage rapide du contenu hyperacide dans le duodénum semblant accélérer le mécanisme d'inhibition de la sécrétion gastrique (KATSUKI).

C) METOCLOPRAMIDE et ATROPINIQUES :

Un certain nombre de travaux tendent à montrer que l'action gastro-entéro-motrice du produit ne se manifeste pas lorsque l'organisme est atropinisé, du moins, pendant un délai de 2 heures. Ce phénomène, lié à un état réfractaire de la musculature lisse, est encore mal élucidé.

D) METOCLOPRAMIDE ET ABSORPTION INTESTINALE :

L'étude, avant et sous métoclopramide, de l'absorption intestinale chez l'enfant montre que ce produit n'exerce aucune entrave sur cette absorption.

E) METOCLOPRAMIDE ET FONCTION BILIAIRE :

- Chez le chien, l'injection intraveineuse de 10 mg de métoclopramide augmente de 55 % la sécrétion biliaire; augmente de 78% la concentration en pigments biliaires; diminue de 40 % la pression veineuse; réduit la pression au niveau des voies biliaires et du sphincter d'Oddi (INOUE).

- Chez l'homme cholécystectomisé avec drain en T, l'injection I.M. de 10 mg de métoclopramide diminue fortement la bilirubinémie, alors que le volume de l'excrétion biliaire est maintenu ou augmenté : le métoclopramide aurait donc une action hydrocholérétique. D'autre part, le métoclopramide diminue, chez l'homme, la pression intra-cholédocienne.

F) METOCLOPRAMIDE et SECRETION PANCREATIQUE :

Chez le chien pour des doses supérieures à 10 mg/kg on observerait une inhibition transitoire du débit enzymatique. Cette dose seuil est sans commune mesure avec celles utilisées en clinique. Une autre étude n'a permis de mettre en évidence aucune action du métoclopramide sur la sécrétion pancréatique.

G) METOCLOPRAMIDE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Le métoclopramide n'entraîne, chez l'animal, aux doses thérapeutiques, aucune modification de l'E.E.G. du cortex et de l'hippocampe, ni de la réaction d'éveil au niveau de la rétículo (SHIMAMOTO). Il est dépourvu d'effets sur le test à la traction, et ne potentialise ni l'hypnose barbiturique ni l'analgésie morphinique chez la souris, ces trois tests étant, selon COURBOISIER, caractéristiques de l'action sédative (LAVILLE, DERBANNE).

H) ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME :

Les propriétés d'une substance anti-émétique sont souvent associées à une activité plus ou moins importante au niveau du système neuro-végétatif. Les recherches effectuées ont montré que le métoclopramide : n'a aucune action sur l'hypotension histaminique; n'a aucune action sur les réactifs du parasympathique; n'a pas de propriétés atropiniques; n'a pas d'action sur les réactifs du sympathique aux doses de 1 à 5 mg/kg. Un léger effet adrénolytique peut être observé chez l'animal au-dessus de 10 mg/kg. (L. JUSTIN-BESANCON, C1 LAVILLE).

I) ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE :

Chez le chat, il faut atteindre une dose intraveineuse de 10 mg/kg, soit 10 fois la dose anti-émétique, pour observer, pendant dix minutes, un abaissement transitoire de 4 cm de pression artérielle (KOBAYASHI). Chez le chien chloralosé, à la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse, le métoclopramide n'entraîne pas de modification de la tension artérielle ni de l'électrocardiogramme (MALMEJAC). A la dose de 4 et 8 mg/kg, il supprime l'arythmie provoquée par l'ion baryum chez le chien et le protège (à la dose de 8 à 10 mg/kg) contre la syncope adrénalino-chloroformique.

IV. TOLERANCE EXPERIMENTALE DU METOCLOPRAMIDE :

A) SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Tolérance extra-pyramidale : Il est possible d'avoir un reflet expérimental de l'action extra-pyramidale d'un produit en

recherchant son activité catatonigène chez le rat. Le tableau ci-dessous exprime les résultats comparatifs obtenus à cet égard. On constate que le métoclopramide possède une action cataleptique négligeable, puisqu'elle est 12,5 fois inférieure à celle de la thiéthylpérazine et de la chlorpromazine.

	D.E. 50 cataleptique en mg/kg par voie S.C.	Index par rapport à la chlorpromazine
Métoclopramide	38	0,08
Thiéthylpérazine	3,5	0,9
Chlorpromazine	3,2	1
Prochlorpérazine	1,6	2
Thiopropazate	0,4	8
Perphénazine	0,2	16

Discrétion de l'effet sédatif :

Le métoclopramide est pratiquement dépourvu d'activité sédatrice chez la souris : il n'influence pas le test à la traction et, aux doses thérapeutiques, ne potentialise ni l'hypnose barbiturique, ni l'analésie morphinique.

Absence de modification de l'activité spontanée :

Le tableau comparatif ci-après montre que le métoclopramide n'a qu'une influence ^{très modeste} sur la motilité spontanée de la souris.

	D.E. 50 en mg/kg inhibant la motilité spontanée	Index par rapport à la chlorpromazine
Métoclopramide	10,6	0,27
Prothipendyl	6,3	0,45
Prochlorpérazine	3,4	0,84
Chlorpromazine	2,87	1
Thiopropérazine	1,16	2,5
Halopéridol	0,9	3,2

Le métoclopramide ne possède, aux doses thérapeutiques, ni les propriétés dépressives centrales et cataleptiques des neuroleptiques majeurs type phénothiazine ou halopéridol, ni celle des antihistaminiques type diphénhydramine.

B) SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE ET RESPIRATOIRE

Métoclopramide et tension artérielle :

Chez le chien chloralosé, par voie orale ou par voie veineuse lente ou brutale, il n'y a pas d'action hypotensive, même à doses importantes, contrairement à la chlorpromazine, à la thiéthylpérazine, à la prochlorpérazine, ainsi que le montre le tableau suivant

Produits injectés I.V.	Effet hypotenseur
Métoclopramide	0
Chlorpromazine	++
Thiéthylpérazine	++
Prochlorpérazine	++

Métoclopramide et électrocardiogramme :

Aux doses faibles ou fortes le métoclopramide ne modifie pas le tracé électrocardiographique du chien chloralosé.

Métoclopramide et centre respiratoire :

Le métoclopramide n'a aucune action dépressive sur le centre respiratoire même aux doses les plus élevées.

.../...

V. TOLERANCE CLINIQUE

Le métoclopramide s'est révélé, en clinique, dépourvu d'effet sur :

- la tension artérielle, l'amplitude et le rythme respiratoire;
- le système nerveux autonome (ni troubles de l'accomodation, ni contre-indication en cas de gaucrome ou de rétention prostatique)
- les constantes urinaires et l'équilibre hydroélectrolytique
- les fonctions hépatiques et hématopoïétiques
- l'E.C.G. et le comportement psycho-affectif.

La bonne tolérance du métoclopramide a été vérifiée chez de nombreux sujets fragilisés par leur affection :

- chez les cardiaques, il n'a été observé aucune modification de l'état cardiaque, de la tension artérielle, de l'E.C.G. (Grivaux, Tourneur)
- dans l'insuffisance rénale, aucune perturbation urinaire ni électrolytique n'a été notée, même en cas de posologie élevée chez des anuriques.
- chez les cancéreux soumis à une radiothérapie ou à une chimiothérapie : aucune modification hématologique n'a été enregistrée.
- en neurologie, qu'il s'agisse de syndromes méningés ou cérébraux aucune perturbation de la conscience ni des fonctions végétatives n'est apparue.
- les insuffisants hépatiques et les diabétiques ont été traités par le métoclopramide sans qu'aucun effet nocif n'ait pu être noté, sur les plans tant clinique que biologique.

L'examen de 2.500 observations (Derbanne) n'a pu mettre en évidence que des effets secondaires exceptionnels et sans conséquence :

- sommolence dans 18 cas
- asthénie dans 8 cas
- syndrome extra-pyramidal transitoire dans 4 cas
- nervosité et taksikinésie dans 2 cas.

Les incidents mineurs apparaissent dans 1 cas sur 5.000 (Bar). Les très rares syndromes extra-pyramidaux authentiques sont le fait de susceptibilité individuelle (Bar).

Deux observations de tentative de suicide par le métoclopramide confirment l'innocuité de ce produit :

- le premier cas concerne l'absorption de 360 mg de métoclopramide en 1 fois (soit 36 comprimés). Il s'ensuit une somnolence et un certain degré d'obnubilation, sans aucune perturbation biologique, le sujet retrouvant un état normal le lendemain, sans aucune thérapeutique.

- le second concerne l'absorption de 800 mg (80 comprimés) suivie d'une évolution identique, l'état de somnolence étant moins marqué et la lucidité conservée (Bar).

Il reste à souligner que sur le plan local les injections intramusculaires ou intraveineuses n'ont jamais donné lieu au moindre incident.

C : REVUE DE LA LITTERATURE

-:-:-:-:-:-:-:-

De nombreux auteurs ont étudié l'action préventive et thérapeutique du métoclopramide dans les intolérances digestives aux glucosides cardiotoniques. Tous ont obtenu d'excellents résultats de 90% à 100% de succès. Quelle que soit la voie d'administration du produit, le métoclopramide entraîne la disparition rapide et prolongée des nausées, vomissements, éructations, barres épigastriques, anorexies et céphalées. La tolérance du métoclopramide est toujours excellente.

A. ABAZA et J. HAUBOIN (1) ont traité par le métoclopramide 8 malades présentant une intolérance à la digitaline faite de vomissements, nausées, hoquet, barre épigastrique. Le métoclopramide a été administré soit en injection intramusculaire à la dose de une ampoule par jour, soit sous forme de soluté buvable à la dose de 1 à 3 cuillerées à soupe par jour. Ils ont obtenu 100% de succès. Dans deux cas la prescription de métoclopramide a permis la reprise de la digitaline chez des sujets notoirement intolérants.

Pour J. ACAR (2), si les troubles digestifs observés au cours des traitements digitaliques, relèvent de l'intolérance, ou si la poursuite du traitement est indispensable, la prescription du métoclopramide permet d'obtenir une sédation appréciable de l'anorexie, des nausées et des vomissements.

E. BARCELLOS FEIRREIRAS et F. SCALZILI SILVEIRA (4) ont administré du métoclopramide à 8 malades atteints de cardiopathies rhumatismales, azotémiques, hypertensives et de coeur pulmonaire chronique, qui présentaient une intolérance digestive au traitement par les digitaliques. Cinq d'entre eux ont été totalement et définitivement soulagés de tout trouble, un a été nettement amélioré et deux ont été améliorés.

J. BOISSON et G. ALBOT (5) dans une vaste revue critique consacrée au métoclopramide et portant sur 2 300 observations notent, au cours des intolérances à la digitaline et à ses dérivés, 90 à 100% de succès. Chez les malades digitalisés et souffrant, de ce fait, de nausées, de vomissements et parfois de diarrhées, de sensation de barre épigastrique, l'administration simultanée de métoclopramide entraîne la disparition rapide (dès le premier ou le deuxième jour) prolongée (se maintenant après l'arrêt du métoclopramide, malgré la poursuite de la digitalisation) des quatre troubles fonctionnels habituels.

C. BOULARD (6) et collaborateurs, chez 3 malades qui présentaient des troubles digestifs liés à un traitement digitalique, ont constaté la sédation rapide de ces troubles après administration de métoclopramide.

J. DUBOST (13) a étudié les effets du métoclopramide chez 31 malades atteints de troubles digestifs d'étiologies diverses. Il rapporte l'observation d'une malade âgée de 50 ans, porteuse d'une insuffisance aortique au stade de l'insuffisance cardiaque et présentant une intolérance digestive à la digitaline. L'administration de 2 à 4 ampoules par jour de métoclopramide par voie parentérale, entraîne la disparition des vomissements dès le premier jour du traitement et permet la poursuite de la digitalisation pendant 55 jours.

A. GANDELLINI (16) et collaborateurs ont administré du métoclopramide à la dose initiale de 3 comprimés par jour, à 24 femmes souffrant de vomissements digitaliques. Les résultats ont été excellents dans plus de 55% des cas, bon dans plus de 21%, moyens dans 7%, nuls dans moins de 17%. Chez certains malades, l'augmentation de la posologie à 6 comprimés par jour a amélioré les résultats.

S. GAUDEAU et R. GOURGON (17) ont utilisé le métoclopramide chez 20 malades présentant une insuffisance cardiaque sévère dont le traitement digitalique était mal supporté et chez 3 malades intolérants à la digitaline sans insuffisance cardiaque droite. Sur les 20 malades en insuffisance cardiaque sévère traités par le métoclopramide, les troubles digestifs ont été supprimés dans 14 cas, améliorés dans 4 cas. Le traitement digitalique a pu être poursuivi chez les 3 malades sans insuffisance cardiaque, les nausées disparaissent en un quart d'heure. La tolérance a été excellente dans tous les cas que le métoclopramide soit administré per os ou en injections.

Pour R. GERARD et A. GRAS (19) les nausées, vomissements, douleurs épigastriques provoqués par les digitaliques sont parfois tels que les malades refusent toute alimentation et ne poursuivent plus leur traitement. Ils ont utilisé le métoclopramide pour éviter ou pallier ces troubles chez 55 malades avec un résultat d'une telle régularité que, à leur avis, il convient de rechercher une affection digestive ou biliaire sous-jacente si le métoclopramide ne fait pas disparaître les troubles digestifs.

P. GINEVRINO et F. SELVAGGI (20) ont traité par le métoclopramide un groupe de 30 malades atteints d'insuffisance cardiaque de type varié et qui présentaient des troubles digestifs provoqués par un digitalique. Le métoclopramide a entraîné la disparition rapide des nausées, vomissements, eructations, barres épigastriques, anorexies et céphalées. Un seul échec a été observé sur les 30 malades.

M. GRIVAUX (21) a étudié longuement l'action préventive et thérapeutique du métoclopramide dans les intolérances digestives aux glucosides cardiotoniques. Le métoclopramide, qu'il soit prescrit per os ou par voie parentérale a permis, dans tous les cas, la poursuite de la digitalisation. Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, barre épigastrique disparaissent complètement.

J. JUVANON (33) et collaborateurs ont étudié les effets du métoclopramide chez 50 malades. Cinq de ces patients présentaient une intolérance digestive aux digitaliques soit au cours d'une défaillance cardiaque globale soit au cours d'une cardiopathie valvulaire double partiellement décompensée. L'administration de métoclopramide a entraîné la sédation rapide des troubles digestifs dans 4 cas sur 5. La tolérance a toujours été excellente quelle que soit la voie d'introduction du métoclopramide.

.../...

J. KNOCHE et H.M. MERTENS (37) rapportent 73 observations de malades présentant des nausées, vomissements et troubles digestifs liés à un traitement digitalique où l'administration de métoclopramide n'a connu que 8 échecs.

Pour C.L. MACREZ (49) l'intolérance digestive est un écueil fâcheux de la médication digitalique. Il ne faut pas compter l'éviter en abandonnant l'administration orale. En effet, l'action émétisante est centrale : elle se manifeste aussi bien par administration veineuse. Contre l'intolérance digestive aux digitaliques, le métoclopramide est un palliatif souvent heureux.

D'une expérimentation portant sur 250 malades, H.M. MERTENS (53) en ce qui concerne les vomissements digitaliques (en particulier ceux dus à la digoxine et à la digitoxine) constate que le métoclopramide permet de contrôler les vomissements dans plus de 95% des cas.

P. MORAND (54) et collaborateurs, dans une étude consacrée à l'intoxication digitalique, préconisent l'administration de métoclopramide pour corriger les manifestations digestives de l'intolérance.

NEREU DE ALMEIDA (55) et collaborateurs ont utilisé le métoclopramide à la dose de 30 mg par jour per os, chez 15 malades souffrant de vomissements digitaliques. L'administration de métoclopramide a permis la poursuite du traitement grâce à la disparition des vomissements malgré la persistance d'un léger état nauséux.

.../...

Pour M. POTTER (58) les troubles digestifs en rapport avec une intoxication digitalique thérapeutique sont atténués par le métoclopramide.

J. PRUDHOMME (59) a étudié l'action du métoclopramide chez 28 cardiaques souffrant de troubles digestifs à titre de ballonnement, éructations, flatulence, nausées et vomissements. Le métoclopramide a été prescrit à la dose d'une cuillerée à café de soluté avant chaque repas. Les résultats ont été excellents dans la plupart des cas.

H. RUNGS (61) a utilisé le métoclopramide dans le traitement de vomissements, d'origines diverses. Il rapporte, en particulier deux observations de malades intolérants à la digitaline. L'administration de métoclopramide entraîne la disparition rapide et définitive des vomissements et n'induit aucun effet secondaire.

M. STANESCU (65) et collaborateurs ont expérimenté le métoclopramide dans 33 cas d'intolérance aux digitaliques. Ils ont obtenu de bons résultats symptomatiques, supérieurs à ceux des médicaments antérieurs.

E. SZATMARI (66) et collaborateurs dans 29 cas de troubles digestifs dus aux digitaliques ont enregistré 26 résultats excellents après administration de métoclopramide.

E. TADDEUCI et F. TERRENI (67) ont traité par le métoclopramide à raison de 10 à 20 mg par jour en injections, pendant 4 jours en moyenne, 32 malades présentant des signes d'intolérance gastrique aux glucosides cardiotoniques. Les résultats ont été excellents ou bons chez 29 des 32 patients.

J. TERRASSE (68) et collaborateurs ont étudié l'action du métoclopramide chez 31 malades présentant une intolérance digestive médicamenteuse. Il s'agissait d'intolérance digestive due aux digitaliques dans 6 cas. L'administration de métoclopramide a permis de continuer la thérapeutique digitalique chez la totalité des malades traités. La tolérance a été parfaite dans tous les cas.

.../...

R. TOURNEUR (69) et collaborateurs ont étudié l'action du métoclopramide chez 17 malades atteints de cardiopathies diverses et présentant des troubles digestifs dus à l'administration de digitaliques. Le succès a été constant chez les 17 patients avec une posologie journalière de 10 à 30 mg. Le résultat a été obtenu rapidement dès le premier ou le deuxième jour du traitement et s'est maintenu après arrêt du métoclopramide malgré la poursuite de la digitalisation. Il n'a été noté aucune réaction d'intolérance ni locale, ni générale.

H. WARENBOURG et G. STALNIEKIEWICZ (71) ont traité par le métoclopramide 6 malades présentant une intolérance digestive aux digitaliques. Les résultats ont été excellents dans tous les cas. Les vomissements ne se sont plus reproduits dans 4 cas après arrêt du métoclopramide et poursuite de la digitaline.

DEUXIEME PARTIE

A) MATERIEL D'ETUDE

B) PRESENTATION DES OBSERVATIONS

C) RESULTATS.

A) MATERIEL D'ETUDE

Le métoclopramide a été utilisé chez 17 malades, 16 femmes et 1 homme. Cette forte proportion de femmes s'explique d'une part parce que l'intolérance digestive à la digitaline est plus fréquente chez la femme et d'autre part parce que la digitaline est plus souvent utilisée chez la femme du fait de la prédominance des cardiopathies valvulaires dans le sexe féminin.

Les malades âgés de 27 à 84 ans étaient atteints de cardiopathies diverses :

- 3 cardiopathies mitrales
- 1 endocardite aiguë
- 9 cardiopathies artérielles dont
5 infarctus du myocarde
- 2 coeurs pulmonaires chroniques
- 1 insuffisance cardiaque droite en
rapport avec une embolie pulmonaire

Il s'agissait pour une malade d'une intoxication digitale volontaire dans un but de suicide.

Le métoclopramide a été administré 12 fois par voie buccale : sous forme de comprimés 4 fois, sous forme de soluté buvable 8 fois.

La voie parentérale a été utilisée 6 fois : 4 fois la voie intraveineuse, 2 fois la voie intramusculaire. (chez une malade la prise de comprimés a été remplacée par l'administration intramusculaire).

La posologie quotidienne a varié de 10 mg à 30 mg avec une moyenne de 15 à 20 mg.

Les doses totales administrées s'échelonnent de 10 mg à 690 mg la moyenne se situant à 238 mg.

La durée des traitements fut extrêmement variable :

-per os de 5 jours à 37 jours, en moyenne 13 jours

-par voie parentérale de 1 à 26 jours, en moyenne 10 jours.

B) PRESENTATION DES OBSERVATIONS

MAR ...

Age : 78 ans

Sexe : Féminin

Observation n° : 1

Hypertension artérielle connue depuis un an. Insuffisance cardiaque globale.

La malade présente depuis deux mois et demi : dyspnée d'effort et de décubitus, sans crise d'oedème aigu pulmonaire, oedèmes malléolaires.

Outre, la ponction pleurale évacuatrice, le traitement comporte : régime sans sel, diurétiques, potassium, digitaline à la dose de XV gouttes par jour. Il est à noter que la malade avait reçu son entrée dans le service, de la digitaline à la dose de V gouttes trois fois par semaine pendant deux mois. Au quatrième jour de son hospitalisation, la malade se plaint d'anorexie et nausées, elle présente des vomissements. On administre alors du métoclopramide à la dose de une ampoule intra-musculaire avant chacun des deux principaux repas. Les phénomènes digestifs régressent totalement dès le lendemain. L'apparition de signes d'imprégnation digitalique sur l'électrocardiogramme (extra-systoles ventriculaires polymorphes) entraîne la suppression de la digitaline pendant deux jours.

Au bout de ce laps de temps, devant la persistance de la tachycardie à 110 pulsations minute, on décide de reprendre la thérapeutique digitalique, à doses moins importantes V gouttes tous les jours en y associant systématiquement du métoclopramide : une ampoule intramusculaire avant les deux principaux repas. La thérapeutique est ainsi poursuivie pendant 25 jours sans que la malade ne soit gênée par la moindre manifestation digestive.

La découverte d'une opacité hiliaire droite sur la radiographie pulmonaire entraîne le transfert de la malade dans un service de pneumologie pour explorations complémentaires.

.../...

NAU ...

Age : 55 ans

Sexe : Féminin

Observations n° : 2

Grande insuffisance cardiaque. Rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 17 ans. Maladie mitrale avec insuffisance aortique. Depuis plusieurs années (17 ans), nombreuses poussées d'insuffisance cardiaque ayant entraîné plusieurs hospitalisations dans le service.

Les dernières poussées étant très graves et réagissant très mal au traitement toni-cardiaque et diurétique, une injection intra-veineuse d'iode radio-actif a été faite il y a quatre ans. Depuis cette époque, l'évolution a été bien meilleure, sans poussées d'insuffisance cardiaque majeure jusqu'à ces derniers mois où sont apparues plusieurs crises d'oedème aigu pulmonaire à la suite, vraisemblablement, d'écarts de régime.

L'hospitalisation actuelle a été motivée par une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque surtout marquée par une dyspnée très importante sans signe d'oedème pulmonaire. L'électrocardiogramme montre une arythmie complète par fibrillation auriculaire avec troubles de la repolarisation. Le traitement comporte, outre le régime sans sel et la thérapeutique diurétique, une ampoule de cédilanide par voie intra-veineuse par jour. Au bout de deux jours celle-ci est remplacée par X gouttes de digitaline un jour sur deux. Ce jour-là on note chez la malade, qui était déjà anorexique, barre épigastrique, nausées et vomissements. On donne du métoclopramide à la dose de 2 comprimés par jour, 1 comprimé avant chacun des deux principaux repas. Les manifestations digestives disparaissent complètement au bout de deux jours. La thérapeutique est ainsi poursuivie permettant la poursuite de la digitalisation indispensable chez cette malade. Vers le quinzième jour de son hospitalisation, la malade accepte les investigations hémodynamiques en vue d'une éventuelle intervention.

.../...

POI ...

Age : 76 ans

Sexe : Féminin

Observations n° : 3

Défaillance cardiaque à prédominance gauche d'apparition récente et brutale chez une malade jusqu'alors en excellent état et dépourvue d'antécédents pathologiques.

A l'électrocardiogramme, on découvre les signes d'un infarctus myocardique postéro-inférieur, ce qui explique cette défaillance cardiaque subite.

Le régime sans sel est associé au traitement diurétique et tonicardiaque. Ce dernier est fait de digitaline à la dose de XV gouttes par jour pendant 4 jours puis de X gouttes un jour sur deux.

Au treizième jour de son hospitalisation, l'apparition de nausées associées à une anorexie entraîne la prescription de métoclopramide sous forme de soluté buvable à la dose de une cuillerée à café avant les trois principaux repas.

Dès le premier jour d'administration du métoclopramide, les phénomènes digestifs régressent.

Sous l'effet du traitement, l'évolution est favorable et la malade rentre chez elle vingt jours plus tard.

.../...

LUC ...

Age : 27 ans

Sexe : Féminin

Observations n° : 4

Endocardite aiguë à staphylocoque doré, à point de départ dentaire (abcès), chez une malade sans antécédent cardiaque connu.

Absence de diagnostic et de traitement le premier mois de l'évolution.

Grosse insuffisance aortique avec insuffisance ventriculaire gauche (galop-oedème radiologique). Atteinte mitrale secondaire.

Au traitement anti-infectieux massif qui comporte des antibiotiques, est associé un régime sans sel, du diurilix du potassium et de la digitaline. Celle-ci est administrée à la dose de XV gouttes quotidienne pendant 5 jours. Au cinquième jour, la malade présente nausées et vomissements, on prescrit alors du métoclopramide : une ampoule par voie intraveineuse.

Le pouls reste rapide, les signes d'insuffisance cardiaque gauche persistent. On décide de poursuivre la digitaline à la dose de X gouttes par jour un jour sur deux. On espère ainsi maintenir l'insuffisance cardiaque vu la gravité de l'affection. Pour ce faire, il est absolument indispensable que la malade supporte, sur le plan digestif l'administration de la digitaline. Aussi le métoclopramide est-il poursuivi à la dose de une ampoule intraveineuse par jour. Les nausées et les vomissements ne réapparaissent pas et la thérapeutique digitalique peut être poursuivie.

.../...

L'apparition vers le vingtième jour de l'évolution de signes formels d'atteinte mitrale associés à un bloc complet gauche sur l'électrocardiogramme conduisent à décider l'intervention chirurgicale. Malheureusement, trois jours avant la date prévue pour l'intervention, soit un mois après son entrée dans le service, la malade fait un arrêt cardiaque irréversible.

.../..

TOU ...

Age : 67 ans

Sexe : Féminin

Observations n° : 5

Hypertension artérielle connue depuis vingt ans et traitée.
Insuffisance cardiaque globale.

A l'entrée dans le service, il existe une dyspnée d'effort et de décubitus, à l'auscultation une tachyarythmie complète, des bruits du coeur sourds, un bruit de galop présystolique, un épanchement pleural gauche, un oedème bilatéral des membres inférieurs, une turgescence veineuse.

L'électrocardiogramme montre une fibrillation auriculaire avec une surcharge ventriculaire gauche et des signes digitaliques. la radiographie pulmonaire met en évidence une stase des bases.

On prescrit régime sans sel, diurétiques, potassium, digitaline à la dose de 3 comprimés par jour pendant sept jours de suite, puis 3 comprimés par jour trois jours de suite par semaine.

Au douzième jour de l'hospitalisation apparition de troubles digestifs : anorexie et nausées. On suspend la thérapeutique digitalique et on donne du métoclopramide sous forme de soluté 2 cuillérées à café à chacun des trois principaux repas. Les troubles digestifs régressent dès le premier jour de traitement par le métoclopramide . Au bout de cinq jours on reprend l'administration de digitaline à la dose de 3 comprimés par jour, trois jours de suite par semaine, associé au métoclopramide 2 cuillérées à café de soluté avant les trois principaux repas tous les jours.

.../...

Anorexie et nausées ne sont plus jamais notées, on décide de supprimer la thérapeutique par le métoclopramide au bout de 11 jours. La digitaline est alors donnée seule à la malade sans que celle-ci présente la moindre manifestation d'intolérance.

L'évolution sous traitement est favorable. La malade sort du service au bout de deux mois dans un état très satisfaisant malgré un pouls encore un peu rapide, aux alentours de 90 pulsations par minute.

.../...

GAI ...

Age : 81 ans

Sexe : féminin

Observations n° : 6

Hypertension artérielle ancienne. Cardiopathie mitrale en arythmie complète depuis deux ans.

L'hospitalisation actuelle est motivée par une poussée d'insuffisance cardiaque modérée.

Au début de son séjour, la malade se plaint d'une barre épigastrique douloureuse, de nausées. L'électrocardiogramme pratiqué montre : arythmie complète, cupules digitaliques, rythme ventriculaire très lent, extrasystoles ventriculaires nombreuses et par séquence, bigéminisme, troubles de la repolarisation dans les précordiales gauches, pas de surcharge ventriculaire. Les signes électriques font suspendre le traitement digitalique que la malade recevait depuis deux ans à la dose de 2 comprimés par jour cinq jours sur sept. On prescrit du métoclopramide sous forme de soluté 2 cuillérées à café avant les trois principaux repas tous les jours. Les troubles digestifs ressentis douloureusement par la malade s'amendent dès le premier jour et disparaissent totalement le deuxième. Au dix-huitième jour, on reprend la thérapeutique digitalique à la dose de V gouttes trois fois par semaine. L'administration de métoclopramide est poursuivie conjointement. Au bout de cinq jours, on supprime le métoclopramide car les manifestations digestives ont complètement disparu.

Après un mois d'hospitalisation, l'évolution est favorable et la malade sort du service en excellent état.

.../...

BAR ...

Age : 84 ans

Sexe : Féminin

Observations n° : 7

Insuffisance cardiaque d'origine artérielle, hypertension artérielle ancienne.

A l'entrée dans le service, la malade présente un oedème pulmonaire révélé par une dyspnée asthmatiforme. La tension artérielle est alors à 20/10. L'électrocardiogramme révèle une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Le traitement comporte régime sans sel, lasilix 2 comprimés par jour, chlorure de potassium 2g par jour, cétilanide 1 ampoule par voie intraveineuse par jour. Cette thérapeutique est poursuivie pendant 4 jours.

Le cinquième jour de l'hospitalisation, la malade présente des vomissements avec nausées. On prescrit du soluté de métoclopramide : 1 cuillerée à café avant les trois principaux repas par jour et on donne la cétilanide par voie orale (2 dragées par jour).

Les phénomènes digestifs disparaissent dès le premier jour mais la prescription de métoclopramide est poursuivie pendant 6 jours au total.

La malade s'améliore rapidement sous l'effet du traitement et elle sort du service en bon état général au bout de onze jours.

.../...

PAS ...

Age : 35 ans

Sexe : Féminin

Observations n° : 8

Sténose mitrale - Oedème aigu pulmonaire.

Il s'agit d'une malade sans antécédent notable, admise dans le service pour un oedème aigu pulmonaire avec tachyarythmie. Sous l'influence du traitement médical, on constate la disparition rapide des signes d'oedème mais l'aggravation de signes en faveur d'une embolie pulmonaire: sur l'électrocardiogramme, inversion des ondes T dans les dérivations précordiales droites et thromboses veineuses superficielles. Cet accident permet de découvrir un rétrécissement mitral jusque là passé inaperçu.

La thérapeutique mise en oeuvre comporte : régime sans sel, diurétiques, cédilamide 80 gouttes le premier jour puis 60 gouttes par cinq jours de suite. Au sixième jour, l'apparition de vomissements entraîne la prescription de métoclopramide : une ampoule par voie intraveineuse. Ces phénomènes digestifs sont immédiatement supprimés par la thérapeutique. Quatre jours plus tard, on reprend le traitement tonicardiaque par la digitaline (X gouttes par jour) qui est très bien supportée et ne nécessite pas l'administration de métoclopramide.

On profite de l'hospitalisation de la malade pour réduire l'arythmie, quatre semaines après l'accident, sous traitement anticoagulant par choc électrique externe.

.../...

LER ...

Age : 66 ans

Sexe : Masculin

Observation n° : 9

Insuffisance cardiaque globale après infarctus myocardique.

Il y a 8 ans, ce malade sans antécédent coronarien, fait un infarctus myocardique compliqué rapidement d'insuffisance cardiaque globale. Pendant 7 ans, pas de nouvelle douleur, la réduction de la défaillance cardiaque est maintenue sous traitement digitalo-diurétique.

Au cours des derniers six mois apparaissent des poussées d'insuffisance cardiaque, trois au total, dont la dernière nécessite l'hospitalisation du fait de sa gravité.

L'électrocardiogramme met en évidence une fibrillation auriculaire un rythme ventriculaire très rapide (120-130), un bloc de branche bilatéral, une hypertrophie gauche et des ondes Q larges en V4 - V5 - V6.

Le traitement comporte régime sans sel, diurétiques, potassium, digitaline d'abord XV gouttes pendant trois jours puis, après six jours X gouttes tous les jours.

Au quatorzième jour de l'hospitalisation, le malade déjà anorexique se plaint de nausées et présente des vomissements. On prescrit du soluté de métoclopramide 2 cuillérées à café avant les trois principaux repas. Les manifestations digestives disparaissent en deux jours. L'administration de métoclopramide est poursuivie car il est indispensable de maintenir la thérapeutique digitalique, l'insuffisance cardiaque s'aggravant de jour en jour.

Malheureusement au vingt quatrième jour de son hospitalisation le malade meurt.

.../...

MAT ...

Age : 65 ans

Sexe : Féminin

Observations n° : 10

Coeur pulmonaire chronique.

La malade est admise dans le service en grande insuffisance cardiaque droite avec gros foie douloureux, reflex hépato-jugulaire oedèmes cyaniques des membres inférieurs. L'auscultation cardiaque met en évidence une tachycardie régulière à 120 pulsations par minute avec un galop présystolique en dedans de la pointe et au foyer tricuspide. La radiographie pulmonaire montre une hypertrophie ventriculaire droite avec forte dilatation des artères pulmonaires. L'électrocardiogramme note une déviation axiale droite avec surcharge ventriculaire droite. L'enquête étiologique aboutit au diagnostic de coeur pulmonaire chronique.

Le traitement consiste en régime sans sel, tétracycline 1,5g par jour, lasilix 2 comprimés par jour, chlorure de potassium 2g par jour et digitaline XV gouttes par jour pendant 2 jours.

Dès le lendemain, on prescrit du métoclopramide à la dose de 1 cuillerée à café de soluté à chacun des trois principaux repas, car la malade se plaint d'une barre épigastrique et de nausées. Les phénomènes digestifs s'amendent. On remplace la digitaline au bout de deux jours par la cédilanide 3 dragées par jour, la thérapeutique par la métoclopramide est maintenue conjointement.

L'évolution est satisfaisante et au bout de 38 jours la malade sort du service en bon état général.

BAR ...

Age : 75 ans

Sexe : Féminin

Observation n° : 11

Poussée d'insuffisance ventriculaire gauche. Infarctus septal, artérite des membres inférieurs.

La malade est hospitalisée pour une dyspnée d'effort et de décubitus. L'examen clinique met en évidence, à l'auscultation cardiaque, une tachyarythmie complète, un bruit de galop gauche, à l'auscultation pulmonaire des râles crépitants aux deux bases, l'électrocardiogramme, à l'entrée, montre : une arythmie par fibrillation auriculaire à 120 pulsations par minute, un bloc de branche incomplet gauche, quelques extrasystoles ventriculaires. Huit jours plus tard, on note sur l'électrocardiogramme des troubles de repolarisation à type de lésion-ischémie sus-endocardique.

Le traitement comporte : diurétiques, potassium, cédilamide 40 gouttes par jour pendant 8 jours. Au bout de ce laps de temps et sur le vu des signes électriques, on ajoute un traitement anticoagulant par le tromexane et on arrête la cédilamide que l'on reprend au bout d'une semaine à la même dose. La thérapeutique est inchangée pendant quinze jours.

Après un mois d'hospitalisation, la malade présente nausées et vomissements, on prescrit une ampoule de métoclopramide par voie intraveineuse qui calme les manifestations digestives dans l'heure. La poussée d'insuffisance cardiaque gauche ayant régressé sous traitement, on décide de supprimer la thérapeutique tonocardiaque. Au bout d'un mois et demi, l'évolution est favorable et la malade part en maison de repos.

.../...

PHI ...

Age : 79 ans

Sexe : Féminin

Observation n° : 12

Bronchopathie chronique. Insuffisance respiratoire aiguë.
Insuffisance cardiaque droite. Encéphalopathie respiratoire.
Insuffisance coronarienne.

La défaillance cardio-respiratoire est déclenchée par un épisode de surinfection bronchique. A l'entrée dans le service, on note des troubles psychiques en rapport avec une encéphalopathie respiratoire. L'électrocardiogramme permet d'affirmer l'existence d'une insuffisance coronarienne.

Outre la thérapeutique antibiotique, le traitement associe diurilix 2 comprimés tous les 2 jours, chlorure de potassium 1 g tous les deux jours, digitaline X gouttes tous les jours pendant 6 jours puis X gouttes tous les 2 jours.

Au bout de 18 jours, la malade se plaint d'anorexie, de nausées. On prescrit du métoclopramide 1 comprimé à chacune des 2 principaux repas. Dès le deuxième jour de cette thérapeutique la malade constate avec soulagement la disparition de ses troubles digestifs. Néanmoins l'administration de métoclopramide est poursuivie jusqu'à sa sortie. L'évolution est favorable sous traitement et la malade rentre chez elle au bout de 25 jours.

.../...

PEP ...

Age : 68 ans

Sexe : Féminin

Observation n° : 13

Infarctus myocardique. Hypertension artérielle. Insuffisance cardiaque gauche.

La malade est soignée en province pour un infarctus myocardique antérieur suivi dix jours après d'un deuxième infarctus postérobasal. L'évolution est favorable sous traitement qui comporte : pindione, pérित्रate, et digitaline V gouttes par jour, 3 jours par semaine.

Mais la persistance, à l'auscultation cardiaque, d'un bruit de galop présystolique avec dédoublement du deuxième bruit et d'un souffle mésosystolique endapexien motive son hospitalisation dans le service. A l'entrée, la malade présente des troubles digestifs : barre épigastrique, anorexie, nausées. L'électrocardiogramme outre les modifications électriques dues à l'infarctus, montre une hypertrophie ventriculaire gauche avec bloc de branche incomplet gauche et des signes digitaliques.

Le traitement associe pindione, pérित्रate, digitaline 1 comprimé par jour et du métoclopramide 3 comprimés par jour (1 comprimé avant chacun des principaux repas).

Dès le lendemain, les troubles digestifs ont complètement disparu. La thérapeutique est ainsi poursuivie. L'évolution est favorable et la malade rentre chez elle cinq jours plus tard.

.../...

JAE ...

Age : 82 ans

Sexe : Féminin

Observation n° : 14

Infarctus myocardique postérieur ancien. Collapsus cardio-vasculaire. Insuffisance ventriculaire droite en rapport avec une embolie pulmonaire.

La malade est hospitalisée dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire survenu à la suite de douleurs atypiques de l'hypocondre gauche. L'examen à son entrée met en évidence outre les signes de défaillance cardio-vasculaire, une insuffisance ventriculaire droite et un foyer pulmonaire de base gauche. Sur l'électrocardiogramme, il existe une onde Q de nécrose en D2, D3, VF et un bloc de branche droit. Ceci joint à l'examen clinique fait porter le diagnostic d'infarctus postérieur semi-récant et d'embolie pulmonaire cause de la défaillance cardiaque.

Outre le traitement anticoagulant, la thérapeutique comporte hygroton 2 comprimés par jour, chlorure de potassium 1g, 3 jours par semaine, digitaline XV gouttes par jour pendant 4 jours. L'administration de digitaline est suspendue pendant 11 jours puis reprise à la dose de 2 comprimés par jour.

Au 26 è jour de l'hospitalisation, la malade présente anorexie, nausées, vomissements. On prescrit alors du métoclopramide, 1 comprimé à chacun des 2 principaux repas, par jour. Les nausées et vomissements disparaissent dès le lendemain.

Le traitement entraîne une amélioration fonctionnelle rapide et la disparition des signes d'insuffisance cardiaque. Au bout d'un mois d'hospitalisation, la malade part en maison de repos et l'on conseille de poursuivre l'administration de métoclopramide 2 comprimés par jour conjointement à la digitaline, 2 comprimés par jour, 1 jour sur 2.

CRO ...

Age : 79 ans

Sexe : Féminin

Observation : n° 15

Insuffisance cardiaque d'origine conorarienne.

La malade entre dans le service pour menace d'oedème aigu pulmonaire. Elle présente une histoire typique d'insuffisance ventriculaire gauche consécutive à une nécrose myocardiaque septale survenue 4 ans auparavant.

On note, à l'entrée des signes cliniques et radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche. A l'électrocardiogramme, on met en évidence une surcharge ventriculaire gauche et des séquelles d'une nécrose septale ancienne.

Le traitement comporte outre le régime sans sel et les diurétiques de la digitaline : X gouttes par jour 4 jours par semaine. Environ une semaine après son entrée, la malade se plaint de nausées, barre épigastrique, anorexie, elle présente des vomissements. On prescrit alors du métoclopramide sous forme de soluté buvable 1 cuillerée à café avant chacun des trois principaux repas. Dès le lendemain, La malade se sent mieux, les phénomènes digestifs ont totalement régressé. L'administration de métoclopramide permet la poursuite de la digitalisation indispensable chez cette malade.

Au bout de 16 jours, l'apparition sur l'électrocardiogramme d'un bigéminisme extrasystolique fait interrompre la prescription du cardio-tonique jusqu'à disparition des signes électriques de surcharge digitalique, soit pendant 20 jours.

..../...

L'administration de digitaline est alors reprise à doses prudentes soit X gouttes par jour, trois jours par semaine, associée à de l'ajmaline. La malade ne présente aucun trouble digestif à la reprise du traitement digitalique. L'administration du métoclopramide n'est plus, dès lors, nécessaire.

L'évolution est favorable et la malade sort du service après une hospitalisation totale de 7 semaines.

.../..

OPI ...

Age : 63 ans

Sexe : Féminin

Observation n° : 16

Hypertension artérielle ancienne. Douleurs sténocardiques. Insuffisance cardiaque.

La malade est hospitalisée pour une poussée d'insuffisance cardiaque à prédominance gauche, accompagnée de douleurs sténocardiques. Elle présente depuis 30 ans une hypertension artérielle modérée, et depuis 5 ans des douleurs sténocardiques d'effort, et nocturnes. Il semble que la première poussée d'insuffisance cardiaque se soit manifestée 2 ans auparavant. Elle reçoit depuis un traitement par la digitaline à doses mal précisées.

A l'entrée dans le service, on note une dyspnée d'effort et de décubitus, et des crises sténocardiques calmées par la prise de trinitine.

La radiographie du thorax montre une cardiomégalie portant surtout sur le ventricule gauche et l'électrocardiogramme une hypertrophie ventriculaire gauche associée à des signes d'ischémie antéro-latérale.

On prescrit alors un traitement anti-coagulant, de la trinitine, du peritrate et de la digitaline X gouttes par jour pendant 15 jours puis X gouttes par jour un jour sur deux.

Dès le huitième jour de son hospitalisation, la malade se plaint de nausées, d'anorexie. On prescrit alors du métoclopramide sous forme de soluté buvable 2 cuillérées à café avant chacun des trois principaux repas pendant 7 jours.

.../...

La malade ne constate aucune amélioration, les nausées persistent malgré la thérapeutique. On décide au bout de 7 jours de donner le métoclopramide par voie intramusculaire à la dose de 1 ampoule par jour. Cette thérapeutique se poursuit pendant une semaine sans succès. La malade souffre toujours de nausées. On décide devant l'échec de la thérapeutique par la métoclopramide de la supprimer.

Sur le plan cardiaque, l'évolution est favorable et la malade rentre chez elle après vingt-sept jours d'hospitalisation

.../...

MAL ...

Age : 57 ans

Sexe : Féminin

Observation n° : 17

Intoxication digitalique volontaire.

La malade très éprouvée par la mort de son mari, absorbe à 21 heures, un flacon entier de soluté de digitaline soit 10 mg. Dès 22 heures, elle est prise de nausées et vomissements qui durent toute la nuit. Elle est hospitalisée dans le service dès le lendemain matin.

A l'entrée, elle présente toujours des vomissements qui sont accompagnés de céphalée et d'une mydriase. Sa T.A. est à 11,5/6, son pouls à 60 par minute. L'électrocardiogramme montre une brachycardie nodale avec des signes d'imprégnation digitalique.

La thérapeutique comporte, le premier jour, la perfusion de 1 litre de soluté glucosé à 10% et une ampoule de métoclopramide par voie intraveineuse. Les vomissements s'apaisent dans la soirée et ont complètement disparu le lendemain matin. L'administration d'une ampoule de métoclopramide par voie intraveineuse est poursuivie deux jours encore, les troubles digestifs ne réapparaissent pas et la prescription de métoclopramide est alors supprimée. Malgré l'importance de la dose de digitaline absorbée, l'évolution est très favorable. Sur le plan cardiaque, la seule anomalie durable est la constatation pendant une dizaine de jours, d'une brachycardie nodale qui est bien tolérée par la malade, sans autre trouble du rythme. La malade est alors confiée au psychiatre.

.../...

c) RESULTATS

Les résultats obtenus ont été excellents dans 16 cas sur 17 soit près de 95% des cas. Nous n'avons enregistré qu'un seul échec.

Nos observations confirment pleinement les données de la littérature. Le résultat favorable est obtenu très rapidement dès le premier ou le deuxième jour de la prescription du métoclopramide. L'efficacité est globale sur les quatre troubles fonctionnels : l'anorexie, la barre épigastrique, les nausées et les vomissements. Le résultat favorable se maintient presque toujours après l'arrêt de la thérapeutique, et ce, malgré la poursuite de la digitalisation.

Aucun facteur étiologique particulier n'influence la qualité et la rapidité du résultat obtenu.

Quelle que soit la voie d'administration du métoclopramide le résultat obtenu est excellent.

Sous l'influence de la thérapeutique, les troubles fonctionnels digestifs disparaissent et permettent la poursuite d'une digitalisation souvent vitale pour le malade.

La tolérance du métoclopramide s'est avérée excellente dans tous les cas, tant du point de vue général que local, notamment par voie intraveineuse.

Quant à l'électrocardiogramme, il n'a subi aucune modification ni favorable, ni défavorable. Dans aucun cas, il n'a été constaté d'hypertension ou d'hypotension artérielle, ni d'accélération du rythme cardiaque imputable au métoclopramide.

.../...

TABLEAU RECAPITULATIF

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Observation	Sexe	Age	Diagnostic	Voie d'administration	Dose quotidienne	Dose Totale	Tolérance	RESULTATS
1	F	78	H.T.A. Insuffisance cardiaque globale	I.M.	20 mg	500 mg	Parfaite	Excellent
2	F	55	Maladie mitrale	Orale Comprimés	20 mg	300 mg	Parfaite	Excellent
3	F	76	Infarctus myocardique	Orale Soluté buvable	15 mg	300 mg	Parfaite	Excellent
4	F	27	Endocardite aiguë	I.V.	10 mg	260 mg	Parfaite	Excellent
5	F	67	H.T.A.	Orale Soluté buvable	30 mg	330 mg	Parfaite	Excellent
6	F	81	Cardiopathie mitrale	Orale Soluté buvable	30 mg	690 mg	Parfaite	Excellent
7	F	84	H.T.A.	Orale Soluté buvable	15 mg	90 mg	Parfaite	Excellent
8	F	35	Cardiopathie Mitrale	I.V.	10 mg	10 mg	Parfaite	Excellent
9	M	66	Infarctus myocardique	Orale Soluté buvable	30 mg	300 mg	Parfaite	Excellent

10	F	65	Coeur pulmonaire Chronique	Orale Soluté buvable	15 mg	555 mg	Parfaite	Excellent
11	F	75	Infarctus myocardique	I.V.	10 ñg	10 mg	Parfaite	Excellent
12	F	79	Coeur pulmonaire chronique	Orale Comprimés	20 mg	120 mg	Parfaite	Excellent
13	F	63	Insuffisance cardiaque post-infarctus	Orale Comprimés	30 mg	150 mg	Parfaite	Excellent
14	F	82	Embolie pul- monaire Insuffisance cardiaque	Orale Comprimés	20 mg	100 mg	Parfaite	Excellent
15	F	79	Insuffisance cardiaque Post-infarctus	Orale soluté buvable	15 mg	240 mg	Parfaite	Excellent
16	F	63	H.T.A. Insuffisance coronaire	Orale Soluté : buvable puis : I.M.	30 mg soluté 10 mg I.M.	280 mg	Parfaite	Nul
17	F	57	Intoxication : volontaire : digitale	I.V.	10 mg	30 mg	Parfaite	Excellent

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-

Dix-sept malades, seize femmes et un homme, atteints de cardiopathies diverses ont présenté une intolérance digestive à la digitaline ou à ses dérivés.

Ces troubles digestifs très divers : anorexie, nausées, barre épigastrique, ont bénéficié d'un traitement par le métoclopramide. Les résultats enregistrés ont été excellents dans seize cas sur dix-sept. Après vingt-quatre à quarante-huit heures, les manifestations fonctionnelles digestives ont disparu et ne se sont plus reproduites.

La tolérance du métoclopramide s'est avérée excellente dans tous les cas, tant du point de vue local que général.

Que le métoclopramide soit prescrit par voie parentérale ou per os, il a permis dans la très grande majorité des cas, de poursuivre la digitalisation en procurant au malade un confort digestif parfait. Non seulement les vomissements disparaissent, mais également les nausées, l'appétit revient, la barre épigastrique cède, et telle digitalisation que l'on avait craint d'interrompre se poursuit avec plein succès.

En matière de traitement tonicardiaque, la survenue de troubles digestifs est un écueil fréquemment rencontré. Dans

.../...

la très grande majorité des intolérances digestives à la digitaline ou à ses dérivés, le métoclopramide entraîne la suppression de tous les phénomènes pathologiques et permet la poursuite d'un traitement souvent vital pour le malade.

Antiémétique majeur, modificateur du comportement digestif particulièrement original, aisé à administrer par toutes les voies, très bien toléré par l'organisme, ne présentant pas d'inconvénients, le métoclopramide est une thérapeutique extrêmement intéressante.

VU
le Président
Ch. DERRAY

VU
le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine
G. BROUET

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS
R. MALLET
Paris, le 27 Janvier 1970

B I B L I O G R A P H I E
=====

1° ABAZA A. et HAUBOIN J.

Le métoclopramide dans un service de cardiologie
Sem. Thér., 1966, 42, (2), 91-92

2° ACAR J.

Les accidents observés au cours de traitements digitaliques
Méd. Prat., 1966, 22, (274), 39-40

3° BAR J.

A propos d'une tentative de suicide sans conséquence fâcheuse
avec le métoclopramide.
Thérapie, 1966, 21, (21), 249-253

4° BARCELLOS FERREIRA E., SCALZILI SILVEIRA F.

Métoclopramida e suas aplicações clínicas
Hospital (Rio de J.) 1967, 72, (3), 841-849

5° BOISSON J., ALDOT G.

Sur l'intérêt thérapeutique du métoclopramide. A propos de
2300 observations. Revue critique et indications de son emploi.
Cahiers Coll. Méd. Hôp. PARIS, 1966, 7, (1), 45-63

6° BOULARD et Coll

Utilisation du métoclopramide dans un service d'urgence médicale.
Rev. Méd. TOULOUSE, 1965, 1, (9), 673-674

7° CORNET A. et coll

Dyskinésies et troubles fonctionnels digestifs traités par le
métoclopramide
Sem. Hôp., 1964, 40, (44), 2346-2350

8° DERBANNE M.

Contribution pharmacologique et clinique à l'étude de la tolérance
d'un modificateur du comportement digestif ; le métoclopramide.
Thèse PARIS, 1965, 48 p.

9° DESRUVELLES J., et Coll.

Action du métoclopramide sur les troubles fonctionnels digestifs.
Etude clinique en médecine générale.
Bruxelles Méd., 1965, 45, (22), 603-615

10° DREYFUS P.

Le métoclopramide en médecine interne et en gastro-entérologie
Sem. Thér., 1964, 40, (8), 455-458

11° DREYFUS P.

Posologie et règles d'emploi clinique du métoclopramide
Sem. Hôp. , 1964, 40, (44), 2376-2377

12° DUBARRY J. J. et coll

Intérêt clinique et radiologique d'un modificateur du comportement
gastro-duodéno-jéjunal : le métoclopramide
Méd. Hyg., 1965, 23, (681) , 336-339

13° DUBOST J.

Essai clinique du métoclopramide. A propos de 31 observations.
Rev. Lyon. Méd., 1968, 17, (11), 507-510

.../...

14° FIESCHI A. Coll

Motilità dell'antro gastrico e metoclopramide
Simp. Scient. MILAN 9 10 mars 1968, 25-26

15° FUKUHARA T. et coll

L'action du métoclopramide sur la motilité intestinale
JAP. Symp. Ther. NEW DRUGS 1966 VOL. RAPP. 50-54

16° GANDELLINI A. et coll,

Sperimentazione del plasil nella medicina generale
Simp. Scient. MILAN 9 - 10 mars 1968, 68

17° GAUDEAU S. GOURGON R.

Utilisation du métoclopramide dans le traitement des troubles
digestifs en cardiologie
Feuillets Prat. 1966, (225) 181-182

18° GAZAIX M.

Le primpéran en médecine générale
Sud Méd. Chir. 1965, 100, (2 518) 12 381-12 383

19° GERARD R. GRAS A

Les accidents digestifs au cours des traitements digitaliques
Rev. Franc. Gastro-entérolog., 1967, (28) 47-53

20° CINEVRINO P. SELVAGGI E.

Sull'impiego della metoclopramide nei disturbi digestivi da
sommministrazione di digitalici
Simp. Scient. MILAN 9 - 10 mars 1968, 70

21° GRIVAUX M et LAMOTTE BARRILLON S.

Les nausées, la barre épigastrique, le hoquet et les migraines
Leur traitement par le métoclopramide
Sem. Hôp. 1964, 40, (44) , 2 357-2 361

22° GRIVAUX M.

L'intolérance aux digitaliques
Entretiens de BICHAT, Méd. 1964, 227-234

23° GUERRIN F. et coll.

Effets du métoclopramide sur la motricité gastrique du rat
CR Soc Biol., 1967, 161, (6) , 1 318-1322

24° HOWARTH F. H. et coll.

Effect. of metoclopramide upon gastric motility and its value in
barium progress meals.
Gut., 1967, 8, (6), 635-636

25° HUCKER H.B. et coll.

Studies on the physiological dispositions of métoclopramide
Pharmacologist, 1966, 8, (2), 220

26° INOUE J. et coll

Effet expérimental du primpéran sur la fonction biliaire
Japan Symp. Ther. NEW DRUGS 1966 Vol. Rapp. 197-200

27° JACODY H.I. BRODIE D.A.

Gastro intestinal actions of métoclopramide. An experimental study
Gastro-entorology, 1967, 52, (4) 676-684

28° JUSTIN-BESANÇON L. et coll.

Recherche sur certaines dyskinésies et troubles fonctionnel digestifs
Bulletin Memoire Soc. Méd. Hôp. PARIS, 114, 1964, (8), 729-739

29° JUSTIN-BESANÇON L. et coll.

Tronc cérébral et physiopathologie digestive
Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition
PARIS, 53, 1964, 12, 1 273-1 286

30° JUSTIN-BESANÇON L. et coll.

Action antiémétique du métoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine
et de l'hydergine. CR
Société de Biologie, 1964, 158, 723-727

31° JUSTIN-BESANÇON L. et coll.

Action du métoclopramide sur le système nerveux autonome.
CR Société de biologie, 1964, 158, (5), 1 016-1 024

32° JUSTIN-BESANÇON L. et coll.

Le métoclopramide et ses homologues Introduction à leur étude biologique.
CR Académie des sciences de Paris, 256, 4384-4386 (17 avril 1964)

33° JUVANON J. et coll.

Le métoclopramide en médecine générale
J. Med. LYON, 1965, 46, (1082), 1 377-1 387

34° K. ATAMOTO

Rapport sur les résultats cliniques du métoclopramide dans les
troubles digestifs dus aux médicaments et à la radiothérapie
JAPAN Symp. Ther. NEW DRUGS, 1966, Vol. Rapp. 112-119

35° KATSUKI S. et coll

DYskinésies digestives

Japan Symp. Thér. NEW DRUGS 1965, Vol. Rapp. 112-116

36° KLEIN R.L. et coll

Evaluation of antiemetic effect of metoclopramide in humans

Anesth. Analg. 1968, 47, (259-266)

37° KNOCHE I; MERTENS HM

Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antimetikum Metoclopramid

Ther. Gegenwart, 1966, 106, (8) 1 041-1045

38° KOBAYASHI T. et coll

Effet du métoclopramide sur le vomissement et le ganglion sympathique

Japan Symp. Ther. NEW DRUGS, NAGOYA, 1965, Vol. Rapp. Fujiasawa

Ed. 1965

39° KOCIAN J. KOCIANOVA J.

Nausées et vomissements. Leur traitement par le métoclopramide

Cs. Gastroent. Vyz. 1967, 21, (4), 227-231

40° KUMATA J.

Innocuité et métabolisme du métoclopramide chez l'homme.

Jap. Symp. Ther. NEW DRUGS, NAGOYA, Nov. 1965

Vol. Rapp. Fujiasawa Ed, 1965, 23-26

41° LAMOTTE BARRILLON S.

Les accidents digestifs d'origine thérapeutique.

Entretiens de BICHAT, Méd. 1964, 11-28

42° LAVILLE Cl. et MARGARIT J.

Métoclopramide et épreuve à l'apomorphine chez le rat.
Path. Biol. 1964, 12, (11-12/13-14), 726-727

43° LAVILLE Cl.

Action antagoniste du métoclopramide à l'égard des effets émétiques
de l'hydergine
Soc. Biol. 25.4.1964

44° LAVILLE Cl.

Protection exercée par le métoclopramide contre les effets vomitifs
du sulfate de cuivre
Path. Biol. 1964, 12, (9-10), 575, 576

45° LAVILLE Cl.

Effets du métoclopramide sur le système nerveux central (tests de la
tige tournante et de la traction chez la souris, tests de catalepsie
chez le rat).
Path. Bio., 1964, 12, (11-12/13-14), 723-725

46° LAVILLE Cl. et MARGARIT J.

Influence du métoclopramide sur la motilité spontanée et la narcose
barbiturique chez la souris,
Path. Biol. 1965, 13, (19-20), 891-893

47° LAVILLE Cl. et MARGARIT J.

Métoclopramide et réactifs du système nerveux central (mescaline,
tryptamine, morphine, tremorine, nicotine)
Path. Bio. 1965, 13, (15-16/17-18), 762, 766

48° LAVILLE Cl., MARCARIT J.

La modification expérimentale du comportement digestif
Path. Bio., 1966, 14, (21-22), 1 061- 1 083

49° MACREZ Cl.

La médication digitalique dans l'insuffisance cardiaque en pratique
nonspécialisée.
Presse Méd., 1967, 75, (48), 2 463-2 465

50° MAHOUDEAU D., DUBRISAY J.

Le métoclopramide dans le traitement des troubles fonctionnels
digestifs (A propos de 33 observations)
Feuilles du Prat., 1965, (248), 363-365

51° MALMEJAC J et coll.

Technique permettant l'étude de l'action nerveuse centrale des
émétiques et antiémétiques.
Bull. Mém.Soc. Méd. Hôp. PARIS 1964, 115, (8), 727-728

52° MALMEJAC J. et LAVILLE Cl.

Effets cardiovasculaires du métoclopramide
Path. Bio, 1964, 12, (21-22), 1 074-1 078

53° MERTENS H.M.

Rapport sur les essais cliniques avec le métoclopramide
Coll. Int. Dyskinésies gastro-duodéno-jejunales, Vichy
Sept. 1966, Vol. Rapp. 100-101

54° MORAND P et coll.

Comment prévenir, reconnaître et traiter l'intoxication digitalique
Rev. Méd. TOURS , 1969, 3, (8), 611-625

.../...

55° NEREU DE ALMEIDA et coll.

Brésil - Belo horizonte

Clinique de la faculté de médecine de MINAS GERAIS

56° PERRIER L.

Intérêt du primpéran en pathologie digestive quotidienne

Sem. Thér. 1965, 41, (4), 246

57° PIROT D. TURPIN J.

Essai clinique du métoclopramide

Ouest Méd., 1966, 19, (2), 93-96

58° POTTER M.

Intoxication digitalique thérapeutique

Concours Méd., 1967, 89, (39), 6 093-6 101

59° PRUDHOMME D

Traitement par le primpéran des troubles digestifs au cours des affections cardiaques

Sud. Méd. Chir., 1965, 100, (2513), 12 078-12 082

60° ROSANO V.

Le métoclopramide nel trattamento della intolleranza gastrica di digitalia ~~ed~~ ai salicilia

Simp. Scient MILAN 9 - 10 mars 1968, 87

61° RUNGS H.

Traitement des vomissements par le métoclopramide

MAROC Méd., 1966, 45, (49), 627-638

62° RUTGEERTS

L'emploi du métoclopramide comme antimétique en
médecine interne et en gastro-entérologie

J. Méd. Chir. Prat., 1966 137, 452-466

63° SELVAGGI F. GINEVRINO P.

Azione della metoclopramide sulla intossicazione acuta sperimentale da
digitalici nel cane.

Simp. Scient. MILAN 9-10 mars 1966, 89

64° SHIMANOTO T.

L'action pharmacologique du métoclopramide

JAPAN Symp. Ther. NEW DRUGS, 1966, Vol. Rapp. 18-29

65° STA NESCU M et coll

Metoclopramida în medicina internă valoarea ei în
combaterea unor tulburări digestive (greață, vărsături, jonă
is balonare epigastrică, eructatii) si labirintice.

Méd. Interna (BUC) 1968, 20, (3) 291-300

66° SZATMARI E. et coll

Klinikai, pharmacoradiographias es electromanometriás vizsgálatok
metoclopramidál

Orv. Hetil, 1968, (44), 2425-2430

67° TADDEUCCI E; TERRENI F.

Effetti della metoclopramide sul vomito indotto dalle somministrazione
di glucosidi cardioattivi

Simp. Scient. MILAN 9-10 mars 1966, 90

.../...

68° TERRASSE J. et coll.

Les intolérances digestives médicamenteuses/ Leur traitement par le métoclopramide.

Sem. Hôp. 1965, 41, (30), 1798-1801

69° TOURNEUR R. et coll

Les intolérances digestives à la digitaline, aux cytostatiques et à diverses thérapeutiques. Leur traitement par le métoclopramide

Sem, Hôp. 1964, 40, (44), 2351-2356

70° TRAMONTANA C.

L'azione del plasil sulle turbe digestive da intolleranza medicamentosa

Simp. Scient. ILAN 9-10 mars 1968, 91

71° WAREMBOUR H. et STALNILEWICZ C.

Essais cliniques du métoclopramide (primpéran)

Lille Méd., 1965, 10, (6), 671-675

